

令和元年6月12日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19789

研究課題名（和文）タウ・アミロイドPETによる頭部外傷後症候群の病態解明に関する研究

研究課題名（英文）PET study of brain tau deposition in traumatic brain injury using [11C]PBB3

研究代表者

高畑 圭輔 (Takahata, Keisuke)

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 脳機能イメージング研究部・研究員（任常）

研究者番号：20645311

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：頭部外傷の長期生存例を募集して、タウ・アミロイドを可視化するためのPET撮像を行なった。頭部外傷患者においてはタウ病変の増加が認められた。また、遅発性症候をもつ頭部外傷患者は、そうでない患者よりも白質表層部においてタウ病変が増加していることが示され、さらに頭部外傷患者の白質におけるタウ病変が精神病症状の重症度と相関することが示された。以上より、頭部外傷後の遅発性症候の発現にタウ病理が関連していることが示された。本研究は慢性外傷性脳症のイメージングバイオマーカーとしてのタウPETの有用性を示しただけでなく、頭部外傷による遅発性症候の発現機序に関する新たな理解を与える成果である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、頭部外傷によって引き起こされる慢性外傷性脳症(CTE)などの遅発性症候の症候が引き起こされる機序を初めて明らかにしただけでなく、頭部外傷によるタウ病変のイメージングバイオマーカーとしてタウPETが有用であることを示した。これらの成果は、(1)将来的に実用化が期待されるタウに対する免疫抗体療法の治療効果判定法や新薬開発の評価指標としての活用や、(2)CTEの早期介入や治療導入を判定するための早期診断法としての活用に貢献することが期待される。また、コンタクトスポーツにおける頭部保護の重要性を広く認識させる上でも重要な成果である。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we assessed fibrillary tau deposits in the brains of long-term survivors of TBI versus age-matched HC subjects using PET with [11C]PBB3. TBI patients showed increased [11C]PBB3 binding capacity in widespread brain regions compared to age-matched HC subjects. TBI patients with traumatic encephalopathy syndrome (TES) showed a higher [11C]PBB3 binding capacity in the WM segment than those without TES, especially in the frontal WM segment. Additional analysis showed that higher [11C]PBB3 binding capacity values were mainly due to increased radiosignals in the surface white matter. Interestingly, such a distribution of the tau tracer in the present study is unique to TBI, and distinct from that of AD. Moreover, [11C]PBB3 binding capacity in the WM segment was positively correlated with the severity of psychosis. These findings suggest a close link between tau neuropathology and late-onset neuropsychiatric symptoms following TBI.

研究分野：精神医学

キーワード：頭部外傷 慢性外傷性脳症 CTE タウPET タウオパチー 脳しんとう 頭部外傷後精神病

1. 研究開始当初の背景

頭部外傷とは、頭部に物理的な衝撃が加わることによって生じる様々な症状の総称である。頭部外傷によって生じる症状の中でも、外傷から数年または数十年が経過して遅発性に生じる慢性外傷性脳症(chronic traumatic encephalopathy: CTE)が、国内外で大きな問題となっている。CTEは、かつてはボクサー脳症(Punch-drunk syndrome)などと呼ばれていた病態であるが、近年の調査によりボクシング以外の幅広いスポーツや職業により引き起こされることが明らかとなり、CTEと呼ばれるようになった。

神経病理学的には、CTEは脳内にタウタンパク質が蓄積するタウオパチーの一つと位置付けられる。CTEにおける脳内タウ病理の分布は、脳溝深部の小血管周囲にリン酸化タウ病変が出現するのが特徴であり、アルツハイマー病などの神経変性疾患とは異なるパターンを示すことが知られている。また、重度のCTE患者ではアミロイドβの沈着が出現することも報告されている。しかし、これらの神経病理学的所見はあくまで死後脳の観察に基づく報告であり、頭部外傷後に脳内でどのようにタウおよびアミロイド病理が進展するのか、脳内タウの分布が臨床症状とどう関係するのかは不明のままであった。また、現時点ではCTEに対する根本治療法は存在せず、そのため後遺症に対する予防策や早期のリハビリテーションを講じる必要が強く認識されているものの、CTEの確定診断に必要な脳内タウ病理の確認は死後脳を用いた神経病理学的検査によってのみ可能であり、生前診断法が存在しないという大きな問題があった。そのため、頭部外傷患者における脳内のタウ病理を検出するイメージングバイオマーカーの確立が望まれていた。

近年、アミロイドβなどのアルツハイマー型認知症の患者の脳内に蓄積する異常タンパク質に対する特異的プローブ (^{11}C PIB) が発展し、PETにより脳内の病理変化を非侵襲的にイメージングする技術が飛躍的に進歩した。申請者の所属する量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所(以下、放医研)においては、タウ病変に対する放射性リガンドである2-[4-(6- ^{11}C methylaminopyridinyl)-1,3-butadienyl]-benzothiazol-6-yl (^{11}C PBB3)を開発し、世界に先駆けてアルツハイマー型認知症や非アルツハイマー型認知症患者の脳内タウ蛋白病変を画像化することに成功した(Maruyama et al., 2013)。本研究は ^{11}C PBB3を用いたPET検査を頭部外傷の慢性期にある患者に対して行うことで、(1)外傷によって出現したタウ病理を検出すること、(2) ^{11}C PBB3で測定したタウ病理の分布と臨床症状との関連が明らかになることを目標とした。本研究により、頭部外傷によるタウタンパクの検出が可能となれば、CTEの客観的で安全性の高い早期診断法の確立に寄与するとともに、将来実用化が期待されるタウを標的とした治療法のイメージングバイオマーカーとなり得ると期待される。

2. 研究の目的

本研究は、頭部外傷の慢性期患者の脳内におけるタウおよびアミロイド病理をPETにより生体内で観察しようとするものである。これにより、頭部外傷によって誘発される脳内タウ・アミロイド病理の空間分布を明らかにし、遅発性後遺症の病態解明を目指す。さらに脳内局所のタウ・アミロイド病理と頭部外傷後の精神神経症状との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

1. 対象

健常者16名(20歳以上)と頭部外傷患者(32名)が本研究に参加した。頭部外傷患者群は、慶應義塾大学病院(慶應大病院)およびその関連施設にて重度単発頭部外傷および軽度反復性頭部外傷の長期経過例を募集し、健常者は放医研のボランティア募集システムを介して募集した。頭部外傷患者は、20歳以上の頭部外傷の既往のある患者で、受傷に先立って他の精神神経疾患を合併していない者を対象とした。頭部外傷の既往は、病歴または脳画像所見にて確認した。健常者においては、精神神経疾患およびその他重篤な身体疾患に罹患していない事を医師による診察で確認した。健常者1名、頭部外傷患者5名は、データ欠損、MRI撮像困難、体動による補正困難なアーチファクトなどの理由で除外したため、最終的に健常者15名、頭部外傷患者27名の解析を行なった。

表 1. Demographic characteristics of participants

	Healthy control	Traumatic brain injury (TBI)				
		Total	Statistical test	Onset		Statistical test
				TBI with TES	TBI without TES	
Number of subjects	15	27		14	13	
Age (years)	43.4 ± 14.4	44.8 ± 12.5	ns	47.5 ± 15.5	41.9 ± 6.7	ns
Sex (M/F)	10/5	23/4	ns	12/2	11/2	ns
Years of education		14.0 ± 2.2	ns	13.4 ± 1.6	14.5 ± 2.3	ns
Number ^{11}C PIB positive	0	1	ns	1	0	ns
Mechanism of injury	-	Mild-repetitive TBI: 13 Single-severe TBI: 14		Mild-repetitive TBI: 6 Single-severe TBI: 8	Mild-repetitive TBI: 7 Single-severe TBI: 6	
Contusions	N/A	6		3	3	
Years since first injury	N/A	21.1 ± 13.9		23.1 ± 15.1	23.0 ± 11.9	ns
Comorbid psychiatric diseases	0			Alcohol dependence: 1 Substance abuse: 1 Psychosis: 7 Depression: 1	Alcohol dependence: 1	
Comorbid neurological diseases	0			Parkinson's disease: 1 Epilepsy: 3 Dementia: 4	Epilepsy: 2	

2. 臨床症状の評価

頭部外傷による遅発性後遺症の有無については、外傷性脳症症候群 (Traumatic encephalopathy syndrome: TES) の臨床診断指針 (Montenigro et al., 2014) に基づき、判定した。また、抑うつ症状 (The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D))、アパシー (Apathy scale)、精神病症状の評価 (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)) を実施した。高次脳機能の評価として、以下の神経心理検査を実施した: Mini-Mental State Examination (MMSE); non-verbal intelligence with Raven's Coloured Progressive Matrices (RCPM); verbal and visual memory with the Wechsler memory scale revised logical memory II (WMSR LM-II) and Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCF; copy, immediate, and late recall), respectively; attentional function with the digit span (forward and backward); and executive function with the verbal fluency test (category and letter), Wisconsin Card Sorting Test, and Stroop Test (I, II, and III)

3. PET 検査

[¹¹C]PBB3 を静脈より投与し、投与直後から約 70 分間の頭部ダイナミック撮像を行った。その後、[¹¹C]PIB を静脈より投与し、投与直後から約 60 分間の頭部ダイナミック撮像を行った。以上の PET 撮像は同日に施行した。一部の被験者においては、[¹⁸C]FDG を用いた PET 撮像を別日に行った。

4. 頭部 MRI 検査

申請者の所属する研究所に設置された 3T の MRI 装置を用い、T1 強調および T2 強調、拡散強調画像、SWI、安静時 Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) 信号、DTI を撮像した。

5. 画像解析

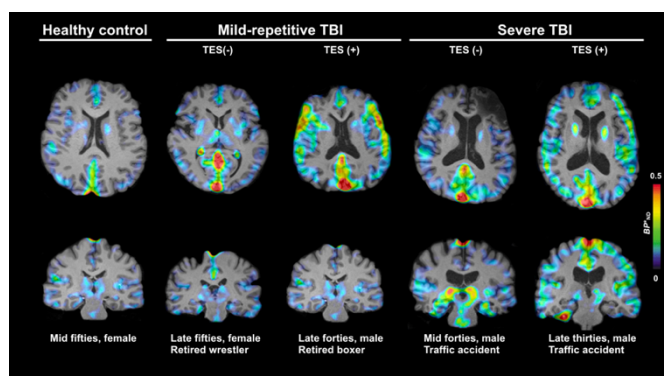
アルツハイマー病や進行性核上性麻痺などと異なり、CTE におけるタウ病変は patchy かつ不均一に分布しているため、通常の関心領域内の平均密度を比較する手法では健常者との変化を捉えることが困難である。そのため、本研究では、関心領域内において一定の閾値を超えた BP_{ND} 値を有するボクセルを選出し、その領域内における BP_{ND} 値とボクセル体積を乗した値の総和を計算する [¹¹C]PBB3 binding capacity という指標を考案し、採用した。

$$[^{11}\text{C}]\text{PBB3 binding capacity} = \sum (\text{individual voxel } BP_{ND}^* \times \text{voxel volume})$$

本研究で採用した指標に関しては、スタンダードな解析法である standard uptake value ratio (SUVR) による解析結果との照合を行い、[¹¹C]PBB3 binding capacity を解析指標として妥当であることを確認した。上記の画像解析は、PMPD (version 3.6 Pmod Inc., Zurich, Switzerland) と SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, United Kingdom) を用いて行なった。

4. 研究成果

今回、データ解析の対象となった研究対象者を表 1 に示した。各群で年齢、性別に有意差は認められなかった。頭部外傷全体で、受傷後からの期間は平均 21.1 年であった。遅発性症候ありと診断された患者は、そうでない患者よりも神経心理検査の成績が有意に低かった。



代表的な BP_{ND}^* のパラメトリックイメージを図 1 に示す。頭部外傷患者は、健常者よりも [¹¹C]PBB3 の集積増加を認めた。また、[¹¹C]PBB3 の集積は遅発性症候ありと診断された患者はそうでない患者よりも [¹¹C]PBB3 集積の増加を認めた。

図 1. 代表的な BP_{ND}^* パラメトリックイメージ

次に頭部外傷群と健常群とで、[¹¹C]PBB3 binding capacity を比較したところ、大脳の灰白質、白質共に頭部外傷群での [¹¹C]PBB3 binding capacity の増加を認めた (図 2)。

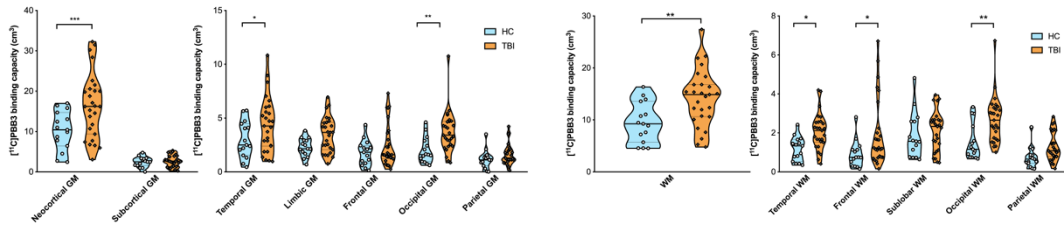


図2. 頭部外傷群と健常群での $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ binding capacity の比較

次に遅発性症候をもつ頭部外傷患者と遅発性症候をもたない頭部外傷患者とで、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ binding capacity を比較したところ、白質、特に前頭部の白質において TES をもつ頭部外傷群での $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ binding capacity の増加を認めた(図2)。

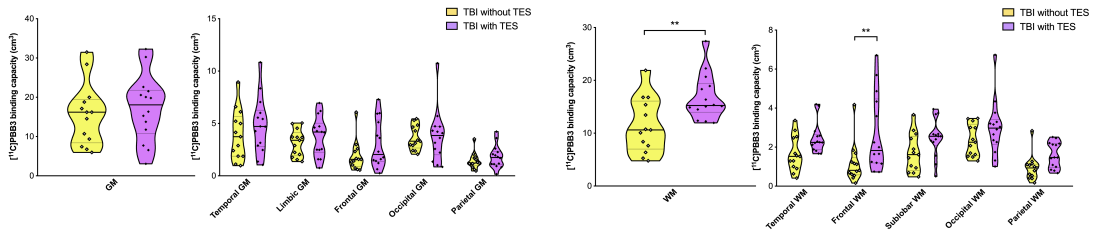
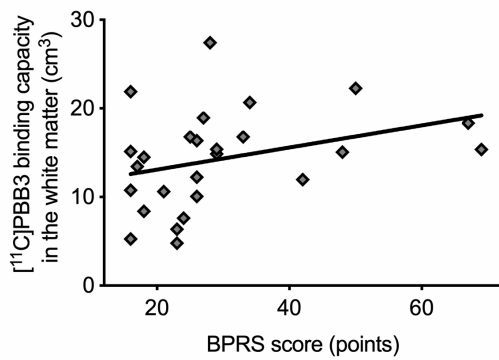


図3. TES群と非TES群との $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ binding capacity の比較



また、白質における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ binding capacity は、BPRS によって評価した精神病症状の重症度と相関していた。その他の領域における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ binding capacity と神経心理検査との間で有意な相関は認めなかった。

図4. 白質における $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ binding capacity と BPRS 値の相関

過去に申請者の所属する研究グループは、各種のタウオパチーにおける $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の結合性を、アルツハイマー病(Ono et al., 2017; Shimada et al., 2017)、進行性核上性麻痺(Endo et al., 2019)、皮質基底核変性症(Maruyama et al., 2013)、紀伊 ALS/PDC(Shinoto et al., 2019)などで明らかにしてきたが、CTE が疑われる症例の脳標本を国内で入手することは困難であり、神経病理学的な検討は未実施であった。そこで、申請者らは米国の Mayo Clinic の神経病理学教室(Dennis Dickson 教授)と共同研究を実施し、米国のブレインバンクで保管されていた CTE の死後脳標本から得た切片に対して、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ による蛍光染色、タウ免疫抗体 PHF1 による免疫染色の二重染色を行った。その結果、中前頭回、上側頭回、下頭頂回における神経原線維変化の多くが、PBB3 と PHF1 の双方によって染色されることを確認した。これは、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ が頭部外傷によるタウ病変に結合していること示す結果であり、 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ による PET 信号がタウ病理を反映していることを示す直接的な根拠となる。

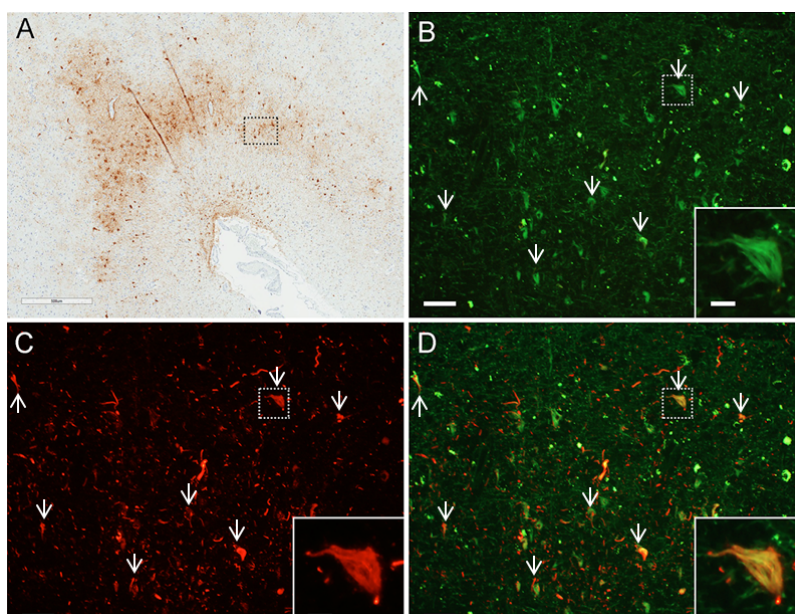


図5. CTE症例の脳標本に対するPBB3およびPHF1による二重染色

(A) 上側頭回の脳溝深部におけるタウ病変(CP13による染色)、(B) PBB3による傾向染色、(C) PHF1による染色、(D) BとCの重ね合わせ画像

結論：頭部外傷の長期生存例を募集して、タウ・アミロイドを可視化するためのPET撮像を行った。頭部外傷患者においてはタウ病変を示唆する $[^{11}\text{C}]$ PBB3 binding capacityの増加が認められ、PETによって頭部外傷患者の脳内タウ病変を検出可能であることが確認された。また、遅発性症候をもつ頭部外傷患者は、そうでない患者よりも白質表層部において高い $[^{11}\text{C}]$ PBB3 binding capacity値をもつことが示された。さらに、頭部外傷患者の白質における $[^{11}\text{C}]$ PBB3 binding capacityが精神病症状の重症度と相関することが示された。以上より、頭部外傷後の遅発性症候、特に精神病症状の発現にタウ病理が関連していることが示された。本研究は、CTEなどの頭部外傷の遅発性後遺症に対するイメージングバイオマーカーとしてのタウPETの有用性を示しただけでなく、症候の発現機序に関する新たな理解を与える成果である。

以上の結果は下記論文にまとめ、学術誌Brainに投稿し正式に受理された(2019年6月6日現在)。

Keisuke Takahata et al., PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury, Brain 2019(Accepted)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Takahata K et al., PET-detectable tau pathology correlates with long-term neuropsychiatric outcomes in patients with traumatic brain injury. Brain 2019 (accepted)
2. Kitamura S, Shimada H, Niwa F, Endo H, Shinoto H, Takahata K et al. Tau-induced focal neurotoxicity and network disruption related to apathy in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2018;89(11):1208-1214.
3. Yokokawa K, Ito T, Takahata K, et al. Neuromolecular basis of faded perception associated with unreality experience. *Sci Rep.* 2018;8(1):8062.

4. Takahata K, Kimura Y, Seki C, et al. A human PET study of [¹¹C]HMS011, a potential radioligand for AMPA receptors. *EJNMMI Research*. 2017;7(1):1-10.
5. Kubota M, Nagashima T, Takano H, Kodaka F, Fujiwara H, Takahata K et al. Affinity States of Striatal Dopamine D2 Receptors in Antipsychotic-Free Patients with Schizophrenia. *Int J Neuropsychopharm*. 2017;20(11):928-935.
6. Moriguchi S, Takano H, Kimura Y, Nagashima T, Takahata K et al. Occupancy of Norepinephrine Transporter by Duloxetine in Human Brains Measured by Positron Emission Tomography with (S,S)-[¹⁸F]FMeNER-D2. *Int J Neuropsychopharm*. 2017;20(12):957-962.
7. Ishii T, Kimura Y, Ichise M, Takahata K et al. Anatomical relationships between serotonin 5-HT_{2A} and dopamine D₂ receptors in living human brain. Chen K, ed. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0189318–15.
8. Moriguchi S, Kimura Y, Ichise M, Arakawa R, Takano H, Seki C, Ikoma Y, Takahata K et al. PET Quantification of the Norepinephrine Transporter in Human Brain with (S,S)- ¹⁸F-FMeNER-D 2. *J Nucl Med*. 2017;58(7):1140-1145.

〔学会発表〕（計 6 件）

1. 高畑圭輔、森口翔、須原哲也. タウ・アミロイド PET を用いた老年期精神障害の背景病理に関する検討 第112回 日本精神神経学会 学術総会 2019年6月
2. Keisuke Takahata, Masaru Mimura. Late-life neurodegenerative disorders due to traumatic brain injury: Epidemiology, clinical symptoms and in vivo quantification of neuropathology. 3rd Japan-US Technical Information Exchange Forum on BLAST INJURY (JUFBI 2018) 2018
3. Keisuke Takahata. Late-life psychosis and tau neuropathology: Epidemiology, clinical symptoms and in vivo quantification of neuropathology. International Consortium on Hallucination Research (ICHR2018) 2018
4. 高畑圭輔 他. ニューロイメージングバイオマーカーを用いた創薬とプレシジョン・メテイスインの現況 第28回日本臨床精神神経薬理学会 第48回日本神経精神薬理学会 2018年
5. Keisuke Takahata et al., Association between tau neuropathology in TBI patients and late-onset psychiatric symptoms: A PET study. Neuroreceptor Mapping 2018
6. Keisuke Takahata et al., Delayed-Onset Psychosis following TBI is Associated with Tau Depositions in the Neocortex but Not with β -Amyloid Depositions: A Pet Study with [¹¹C] PBB3 and [¹¹C]PiB. Society of Biological Psychiatry 2017 Annual Meeting 2017

〔図書〕（計 1 件）

高畑圭輔 他. 頭部外傷と高次脳機能障害 新興医学出版社 2017年

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

なし

(2) 研究協力者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。